

雷公藤的药性文献回顾及其作用机制研究进展

李德平¹, 翟华强^{1*}, 曹炜², 郭小文^{*}, 程梦琳³

(1. 北京中医药大学, 北京 100102; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;
3. 湖北科技学院, 湖北 咸宁 437100)

[摘要] 以“雷公藤”为主题词,“药性”、“药性研究”、“机制研究”、“实验研究”等为自由词,在中文数据库如中国期刊全文数据库、维普数据库中检索,以“Tripterygium”,“Tripterygium wilfordii”,“thunder god vine”,“Leigongteng”为主题词,“traditional Chinese medicine’s property”,“property”,“mechanism study”,“experimental study”等为自由词在外文数据库如 Medline, EMBASE 中检索,并跟踪检索相关文献的参考文献,同时参考相关书籍。除去一些重复性研究文献,收集符合相关文献 38 篇。根据这些文献及相关书籍,首先回顾有关雷公藤药性方面的文献,在此基础上,总结其功效和临床应用,然后对其作用机制的研究进展进行分析。虽然雷公藤及其相关制剂已广泛地应用于治疗各种疾病,但其药性存在争议,作用机制不甚明确,临床应用有欠合理,应该在中药药性理论的指导下,对其作用机制展开研究,以使雷公藤更有效、更合理地应用于临床。

[关键词] 雷公藤; 药性; 作用机制; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0299-05

[收稿日期] 20111230(012)

[基金项目] 北京市自然科学基金项目(7102097);北京中医药大学创新团队项目

[第一作者] 李德平, 硕士, 从事中药药性理论、风湿免疫病学研究, E-mail: ldp8855@163.com

[通讯作者] * 翟华强, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, 从事中药药性理论研究, Tel: 010-84738630, E-mail: zhaihq999@yahoo.com.cn

- [14] Li Fan, Hong Wu, Hui Zhang, et al. pH-sensitive Podophyllotoxin carrier for cancer cells specific delivery [J]. *Polymer Composites*, 2010, 31 (1):51.
- [15] 高鹏. 鬼臼毒素的聚乙二醇聚己内酯胶束的制备 [J]. *江西中医药*, 2010, 41(2):326.
- [16] 朱雄, 吴葆金, 罗厚蔚, 等. 去氧鬼臼毒素-磺丁基醚- β -环糊精包合物的制备及抗肿瘤作用 [J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41(5):447.
- [17] 于莲, 李爱臣, 张传美, 等. 依托泊苷肺靶向壳聚糖微球的研制 [J]. *黑龙江医药科学*, 2009, 32(6):47.
- [18] 杨建玲, 刘彦雪, 胡志成. 依托泊苷壳聚糖-海藻酸钠微球的体内抗癌活性及在小鼠体内分布 [J]. *中国现代医学*, 2010, 48(24):10.
- [19] 王杏林, 尹东东, 张俊伟. 依托泊苷口服微乳的制备及质量评价 [J]. *华西药理学杂志*, 2009, 24(2):139.
- [20] Reddy L H, Adhikari J S, Dwarakanath B S, et al. Tumoricidal effects of etoposide incorporated into solid lipid nanoparticles after intraperitoneal administration in Dalton’s lymphoma bearing mice [J]. *AAPS J*, 2006, 8 (2):E254.
- [21] 李鑫, 郭建民, 张彦卓, 等. 隐形依托泊苷脂质体在家兔体内的药动学 [J]. *世界临床药物*, 2008, 29 (11):688.
- [22] Yadav K S, Sawant K K. Formulation optimization of etoposide loaded PLGA nanoparticles by double factorial design and their evaluation [J]. *Curr Drug Deliv*, 2010, 7(1):51.
- [23] Snehalatha M, Venugopal K, Saha R N, et al. Etoposide loaded PLGA and PCL nanoparticles II: biodistribution and pharmacokinetics after radiolabeling with Tc-99 m [J]. *Drug Deliv*, 2008, 15(5):277.
- [24] Mo R, Xiao Y, Sun M, et al. Enhancing effect of *N*-octyl-*O*-sulfate chitosan on etoposide absorption [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2):38.
- [25] 张跃华, 王南平, 张其平, 等. β -环糊精与依托泊苷相互作用的荧光光谱研究 [J]. *药理学学报*, 2009, 44 (12):1416.

[责任编辑 何伟]

Literature Review of Medicinal Properties and Mechanism Research Process Analysis about *Tripterygium wilfordii*

LI De-ping¹, ZHAI Hua-qiang^{1*}, CAO Wei², GUO Xiao-wen¹, CHENG Meng-lin³

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Cuang'an men Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

3. Hubei Institute of Science and Technology, Xianning 437100, China)

[Abstract] To review and analysis the literature of *Tripterygium*'s property, efficacy, application and mechanism research. Use '*Tripterygium wilfordii*' as the theme word, 'medicinal properties', 'medicinal study', 'mechanistic investigation', 'experimental research' as free words search in Chinese database, such as Chinese periodical full-text database, VIP database retrieval. Use '*Tripterygium*', '*T. wilfordii*', 'thunder god vine', 'Leigongteng' as the theme word, 'traditional Chinese medicine's property', 'property', 'mechanism shudy', 'experimental study' as free words search in the foreign language databases such as Medline, EMBase search, besides, tracking their references, and reference some books. Except some repetitive research literature, we collect 38 literature relevant to our purpose. On the basis of these literature and related books, this paper first reviews the related literature of *T. wilfordii*'s property, than summarizes its efficacy and clinical application, analyses its mechanism research at last. Although *T. wilfordii* has been widely used in the treatment of various diseases, its property is controversial, its mechanism of action is not so clear, the clinical application is unreasonable, we should carry out its mechanism research under the guidance of its property theory, and use the contacted, developed thoughts in order to make it more effectively, reasonable implicated in clinical.

[Key words] *Tripterygium wilfordii*; medicinal properties; mechanism; experimental study

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. F 系卫茅科雷公藤属植物,又名水莽草、黄藤、断肠草等,我国共有 3 个品种,即雷公藤、昆明山海棠和东北雷公藤(又称黑蔓)。“雷公藤”之名最早见于《本草纲目拾遗》,述“其性最烈,以其草烟熏蚕子…”。现代已从雷公藤中分离出雷公藤红素、雷公藤甲素等 70 多种成分。^[1] 目前被广泛应用于治疗类风湿性关节炎、肾炎、红斑狼疮等自身免疫性疾病及多种皮肤病,但因其药性寒热不明,经常会造成不合理应用,导致一些不良反应事件的发生,故需要在药性的指导下,思考其临床的合理应用以及作用机制的研究。

1 雷公藤的药性文献回顾

雷公藤广泛地应用于临床,但其性味、功效等却众说纷纭。大多数文献记载雷公藤性寒凉,如《本草纲目拾遗》述其味苦、辛,性凉,大毒,归肝、肾经;《浙江药用植物志》述其性味苦、寒,有大毒。现代中药学课程教材^[2]述其辛、苦、寒,有大毒,归心、肝经。也有文献记载其性温,如明代兰茂所著《滇南本草》中,以“紫金皮”异名描述昆明山海棠为:“味辛、性温、有毒。入肝脾十二经,行十二经络。”

现代医家对其药性理论的探讨文献报道较少。曲瑰琦^[3]从治疗肾脏疾病的疗效中探索雷公藤的药性,认为该药“破瘀”有行血作用,故味辛;该药在缓解蛋白尿的同时,浮肿亦随之消失,表现有燥湿作用,故味苦;该药有补肾纳气

固精功效,其性应温,归肾经;再从不良反应看,例 1 有口干症,例 2 有明干、眼涩,说明雷公藤具有热致伤津的特点,故其性温,故总结其药性为味辛,微苦,温,归肾经。李振彬^[4]从时间医学角度探讨雷公藤的药性,以《黄帝内经》用药规律理论(“用寒远寒,用热远热”等)为指导,分析患者使用雷公藤的毒副作用发现夏季出现率高(年节律)、中午 12 h 出现最高(昼夜节律),从而推断:雷公藤药性温热。周祖山^[5]在临床中观察到雷公藤对寒热不同的病证均具有调节作用,即双向调节作用,故认为它具有“寒、热”二气的药性。

2 雷公藤药性指导下的功效总结及临床应用

2.1 雷公藤的功效总结 因其味辛,能散、能行,故具有祛风、通络、活血等作用;因其味苦,苦能泻、能燥,故具有通泻解毒、燥湿的作用,故总结其功效为:祛风除湿、通络止痛、活血消肿、杀虫解毒。

2.2 雷公藤的临床应用

2.2.1 内服 因雷公藤上述功效,临床上其广泛用于风湿痹病和皮肤病。姜泉等^[6]对全世界关于雷公藤提取物治疗类风湿关节炎的随机对照试验进行系统评价,从 7 个符合纳入标准的临床试验中得出:雷公藤提取物对缓解类风湿关节炎病情有疗效($P < 0.05$)。张德良等^[7]回顾了雷公藤治疗各种皮肤病的相关文献,指出其可用于治疗慢性荨麻疹、湿疹、系统性红斑狼疮、皮炎、系统性硬皮病、干燥综合征、银

屑病、天疱疮及类天疱疮、掌跖脓疱病、过敏性紫癜、斑秃等疾病。

此外,雷公藤制剂还用于治疗各类肾小球疾病、妇科疾病、糖尿病、器官移植等^[8]。

2.2.2 外用 因雷公藤性味猛烈,药力峻猛,能透过皮肤,直达病所,或经过腧穴经络起全身调节作用,故可外用雷公藤治疗风湿痹病、皮肤病等疾病,且其有大毒,内服毒副作用较多,外用有相对优势。曹炜等^[9]采用复方雷公藤外敷剂对30例活动期类风湿关节炎患者进行治疗,显效13例占43.3%,有效17例占56.7%,治疗前后症状总分积分相比有显著差异($P < 0.01$)。周大义^[10]分别外用1%复方雷公藤多苷酊和醋酸地塞米松软膏,联合赛庚啶口服,各治疗慢性湿疹38例,外用雷公藤联合组总有效率和痊愈率高于地塞米松联合组,并有统计学意义($P < 0.05$)。

3 雷公藤的机制研究进展

雷公藤所治疗的风湿痹病、皮肤病等疾病多有炎症的发生,且多数疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)还涉及免疫反应,故其抗炎以及对免疫系统影响的作用机制研究成为热点和焦点。

3.1 抗炎 免疫炎症反应由T淋巴细胞、单核/巨噬细胞等炎性细胞在关节腔、肾内等病变部位浸润,并分泌多种损伤性细胞因子,介导组织损伤;此外,这些炎性细胞及细胞因子[如白细胞介素-6(IL-6),IL-2和肿瘤坏死因子(TNF- α)]又可激活组织固有细胞,使其表达各种炎性介质而直接或间接地加重组织损伤。

3.1.1 对炎性细胞因子的影响

3.1.1.1 前炎症细胞因子 免疫疾病患者单核巨噬细胞异常活化,分泌大量前炎症细胞因子(IL-1,TNF- α ,IL-6等),可直接介导炎症损伤。万毅刚等^[11]通过雷公藤多苷干预大鼠抗Thy1.1抗体肾炎模型的实验研究发现,雷公藤多苷能使IL-2核酸表达下调,从而降低IL-2水平。于俊生等^[12]用雷公藤多苷干预系膜增生性肾小球肾炎大鼠模型后发现,系膜组织中TNF- α ,IL-6表达均下降。

3.1.1.2 趋化因子 趋化因子能维持和招募单核细胞及T细胞进入关节等病变部位,趋化白细胞浸润到组织损伤处,与其他细胞因子相互作用,对疾病的发生发展及维持具有重要作用。韦登明等^[13]以往的研究显示雷公藤内酯醇(triptolide,T4)有抑制佐剂性关节炎大鼠外周血趋化因子MIP-1 α 和RNATES对T淋巴细胞的趋化作用,现又发现T4可抑制佐剂性关节炎大鼠病变关节组织MIP-1 α ,RANTES和血管内皮生长因子(VEGF)表达。

3.1.1.3 黏附分子 雷公藤可抑制细胞因子诱导的内皮细胞活化及黏附分子表达,从而阻断白细胞和内皮细胞黏附,切断炎症反应早期环节的关键位点。徐莉敏等^[14]观察到雷公藤红素可以抑制TNF- α ,IL-1 β 和干扰素(IFN)- α 等诱导内皮细胞表达黏附分子,对细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1等黏附分子能起抑制作用,这种强抗黏附分子作用可能是雷公藤抗炎的重要机制之一。

3.1.2 对炎性介质的影响 炎性介质一氧化氮(NO)、环氧合酶是介导炎症发生的两条重要途径。诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)诱导炎性介质NO合成而参与炎症反应,对iNOS进行抑制就能抑制NO介导的炎症反应;对环氧合酶途径进行抑制可以抑制环氧合酶介导的炎症反应^[15]。

郭万首等^[16]对类风湿关节炎(RA)病人膝关节置换术后的离体软骨中的软骨细胞进行体外培养,加入IL-1 β 刺激,用雷公藤提取液干预,过夜后测定上清液中NO含量、软骨细胞iNOS活性、提取细胞总RNA以分析iNOS mRNA表达,结果发现雷公藤提取液对关节软骨细胞iNOS活性和NO的合成均有抑制作用,且与药物剂量呈正相关;对iNOS mRNA的表达也有抑制作用,作者认为,雷公藤提取液能通过抑制mRNA转录而抑制iNOS表达,从而减少炎性介质NO的产生。前列腺素(PGs)是环加氧酶途径中一类重要的炎性介质,其中,前列腺素E(PGE)既是炎症介质,又是免疫调节物,参与了一系列重要的生理和病理过程。方剑乔等^[17-18]用雷马贴膏对佐剂性关节炎(AA)和胶原性关节炎(CIA)大鼠进行穴位敷贴,发现大鼠血清中的PGE₂浓度显著降低,提示雷马贴膏对局部的急性炎症反应具有较强的抑制作用。

近年研究发现基质金属蛋白酶(MMPs)的异常表达,可对关节造成破坏。MMP-3是RA关节损伤的主要介质,激活后才能活化其他MMPs。另外,RA患者关节滑液及滑膜组织均有明胶酶-B的高表达,故认为明胶酶-B可能是反映关节局部炎症的标志物。张春芳等^[19]借助AA大鼠模型,探讨雷公藤对MMP-3、明胶酶-B的影响。与模型组相比,雷公藤组能下调AA大鼠滑膜组织MMP-3、明胶酶-B的表达,具有统计学意义($P < 0.05$)。Kazuhiro Kimura等^[20]进行人类角膜成纤维细胞的培养,加入聚肌胞-聚肌苷酸胞苷酸[poly(I:C)]诱导,使MMP-1和MMP-3增加,加入雷公藤内酯干预后,MMP-1和MMP-3水平降低,作者认为雷公藤内酯能抑制MMP-1和MMP-3的增加。

3.1.3 对核转录因子的影响 核转录因子(NF- κ B)是一种DNA结合蛋白质,NF- κ B进入细胞核后与启动子结合,激活基因转录。诱导炎性介质相关的酶(如iNOS和COX-2)的基因均有NF- κ B结合位点^[21],因此,抑制NF- κ B的活性,就能够减少炎性介质的产生,进而发挥相应的抗炎效应。杨镒虹等^[22]用雷公藤多苷处理慢性非细菌性前列腺炎大鼠前列腺组织,发现雷公藤治疗组NF- κ B和iNOS表达强度显著低于正常组,提示这可能是炎症明显好转机制之一。

综上所述,雷公藤的抗炎作用不是通过某个单一途径达到的,而应该是通过多途径、多靶点起调节作用的。如Cheng Xiao等^[23]发现雷公藤内酯能使CIA大鼠TNF- α ,IL-6,NF- κ B和COX-2下调,即对炎性因子、炎性介质、核转录因子都起作用。目前普遍认为缺血再灌注损伤是一种炎症反应过程。朱红军等^[24]用T4(0.5 mg·L⁻¹)干预缺血再灌注兔肺,结果肺组织中髓过氧化物酶活性、核转录因子NF- κ B的表达以及细胞间黏附分子-1的表达都低于对照组($P < 0.01$),提示T4能减轻肺的缺血再灌注损伤。

3.2 对免疫系统的影响 自身免疫性疾病以细胞免疫和体液免疫活性增强为主要特征,主要涉及抗原递呈细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖、凋亡,及其相关细胞因子的产生、表达等因素。

3.2.1 对抗原递呈细胞的影响 抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 摄取、加工、处理抗原后,将抗原递呈给抗原特异性淋巴细胞而激活免疫反应。此外,APC 还参与特异性淋巴细胞的激活、发育和分化,分泌 IL-12 等细胞因子,故 APC 对免疫反应起始和恶化起着关键作用。而树突状细胞 (dendritic cells, DC) 是功能最强大的专职 APC^[25]。

朱学军等^[26]以不同浓度的 T4 干预体外培养人的 DC,发现低剂量 ($< 3.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) T4 对发育过程中的 DC 形态和数量无显著影响,而高剂量 ($> 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 可以阻止 DC 发育并诱导 DC 凋亡。王胜军等^[27]发现雷公藤多苷能下调 DC 表面人类白细胞抗原-DR 和 CD80 的表达,而且能抑制 DC 内 IL-12 p40 核酸转录和蛋白分泌,进而影响 DC 的成熟和功能。

3.2.2 对 T 淋巴细胞的影响 自身免疫性疾病 T 细胞异常活跃,故对异常活化的 T 细胞进行抑制就可抑制自身免疫性疾病相应症状的发生。刘冬舟等^[28]以不同浓度的 T4 干预体外培养的人 T 淋巴细胞,发现 T4 能促进细胞的凋亡,并且凋亡率与时间和药物剂量相关。刘栋等^[29]的研究则发现 T4 只能诱导活化的 T 淋巴细胞发生凋亡,其作用与细胞活化的程度密切相关。雷公藤除通过诱导 T 细胞凋亡外,还通过其他途径对 T 细胞产生抑制作用。Wang Y 等^[30]研究发现 T4 对 Th17 细胞和 IL-17 的产生均有抑制作用,该作用可能通过抑制 IL-6 诱导 STAT3 (Th17 细胞增长的关键信号分子) 磷酸化,从而达到抑制 Th17 细胞的作用。

3.2.3 对体液免疫的影响 体液免疫损伤的机制包括组织内原位免疫复合物形成、循环免疫复合物沉积、补体活化及其对免疫复合物、凋亡细胞的清除作用等,影响其中的任一环节都能影响体液免疫。朱彩凤等^[31]用 T4 干预的 IgA 肾病大鼠模型后,发现大鼠血清 IgA 水平降低,肾组织病理损伤得到显著改善。曾学军等^[32]观察了 T4 对细胞分泌免疫球蛋白的影响,对 10 例正常人、6 例 RA 患者的外周血单个核细胞和 3 例 RA 患者的单个滑膜细胞采用 T4 处理 2 h 后,发现 T4 ($5 \sim 35 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) 能明显的抑制正常人外周血单个核细胞免疫球蛋白的分泌,并与药物剂量呈正相关;T4 在 $25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 质量浓度下对 RA 患者外周血单个核细胞及单个滑膜细胞分泌免疫球蛋白均有抑制作用。此外,其抗肿瘤^[33-35]、抗生育^[36-37]、保护肾脏细胞^[15]等作用机制的研究也在不断深入。

4 小结与展望

随着临床上雷公藤越来越广泛地被使用,其研究也越来越深入。药性研究方面,雷公藤味辛、苦已成共识,性寒热和归经至今还存在着争论,记载与临床工作者体会的矛盾,反映了雷公藤药性的复杂,也从侧面反映了雷公藤药理机制作用的复杂。

机制研究方面主要体现在抗炎、调节免疫等方面,但其

作用机制规律研究了解不够透彻,循证医学证据不足,规律研究有待于深入。因免疫和炎症常同时存在,相互夹杂,如炎症时往往有免疫细胞的参与,故对这两者的研究可结合起来。雷公藤从多条通路、多个靶点产生抗炎和免疫调节的作用,对多个单条途径或通路研究之后,应试着画出雷公藤对免疫调节和抗炎通路的网络图,使其机制更加明朗,有助于寻找规律。雷公藤是一味传统中药,在点线研究的基础上,更应注重其整体研究。

雷公藤性味辛苦,有除湿通络的作用,由此为指导,研究药理机制研究就有针对性,就可具体地研究它对痹病方面的通路或者靶点是否有影响;反过来,通过药理机制的研究可以验证药性理论,比如说它能明显缓解痹病的红肿热痛,那就证明它性凉,当然这点还得反复验证,这就是药性理论研究和机制研究相联系相结合的对方面,即对它们的研究应看到双方,互有彼此,对其药理机制的研究不能停留在西医西药的模式,而忽略中药药性。它们的关系正是理论与实践的关系,理论指导实践,实践放过来验证理论,不断循环,不断往复。翟华强等^[38]的“三要素”假说也强调了生物学效应(药理作用)与药性的关系,所以对雷公藤的研究应将药性研究和药理机制作用联系起来。

此外,因其药性猛烈、毒性较大,注射或口服应用于人体时毒副作用较多,外用时毒副作用可减少,其外用制剂已用于临床,然而对其外用作用机制研究较少,这部分研究也有待于加强。

[参考文献]

- [1] 柴智,周文静,高丽,等. 雷公藤肝毒性及其作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(7): 243.
- [2] 黄兆胜. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002.
- [3] 曲瑰琦. 从医疗实践谈雷公藤药性[J]. 陕西中医, 1992, 13(3): 133.
- [4] 李振彬. 从时间医学角度探讨雷公藤的药性[J]. 辽宁中医杂志, 1992, 1: 39.
- [5] 周祖山. 雷公藤的研究与临床应用[C]. 全国有毒中药在风湿病治疗中的应用与研究进展学习班讲义, 2010: 88.
- [6] 姜泉,曹炜,唐晓娟. 雷公藤提取物治疗类风湿关节炎的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(10): 2637.
- [7] 郭雪红. 雷公藤多苷的药理作用及临床应用概述[J]. 中成药, 2010, 32(7): 1199.
- [8] 张德良,罗幼锐,沈勇. 雷公藤在皮肤科的应用[J]. 皮肤病与性病, 2009, 31(2): 25.
- [9] 曹炜,焦娟,姜泉. 复方雷公藤外敷治疗活动期类风湿关节炎的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(7): 433.
- [10] 周大义. 1% 复方雷公藤多苷酊联合赛庚啶治疗慢性湿疹 38 例[J]. 临床医药, 2010, 19(3): 53.
- [11] 万毅刚,孙伟,陈晓艳,等. 雷公藤多苷对抗 Thy1. 1 抗

- 体肾炎肾小球内炎症细胞浸润的抑制作用[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(1):72.
- [12] 于俊生, 吴桂艳, 卫艳玲, 等. 益肾饮合雷公藤多苷对系膜增生性肾小球肾炎大鼠 TNF- α 和 IL-6 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(3):225.
- [13] 韦登明, 王一凡, 王琳, 等. 雷公藤内酯醇对佐剂性关节炎组织 MIP-1 α , RANTES 和 VEGF 表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11):2413.
- [14] 徐莉敏, 张登海, 杨春欣, 等. 雷公藤红素阻断全反式维甲酸导致的白血病细胞与内皮细胞黏附[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3):282.
- [15] 水光兴, 万毅刚, 蒋春明, 等. 雷公藤及其活性成分药效学和药理学研究的若干进展[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(4):515.
- [16] 郭万首, 马丽, 陶学廉, 等. 雷公藤对类风湿关节炎病人软骨细胞一氧化氮合成、一氧化氮合酶活性及其 mRNA 表达的体外抑制作用[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(17):1035.
- [17] 方剑乔, 吴翔, 刘琼, 等. 雷马贴膏穴位敷贴对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用[J]. 浙江中医学院学报, 2006, 30(1):80.
- [18] 方剑乔, 吴翔, 刘琼, 等. 雷马贴膏穴位敷贴对大鼠胶原性关节炎治疗作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(4):226.
- [19] 张春芳, 客蕊, 汪洋, 等. 三痹汤对实验性关节炎大鼠关节滑膜 MMP-3 及明胶酶-B 的影响[J]. 中药药信息, 2010, 27(4):50.
- [20] Kazuhiro Kimura, Norimasa Nomi, Zhou Hong-yan, et al. Inhibition of poly(I:C)-induced matrix metalloproteinase expression in human corneal fibroblasts by triptolide [J]. Molecular Vision, 2011, 17:526.
- [21] Hwang B Y, Lee J H, Koo T H, et al. Kaurane diterpenes from *Isodon japonicus* inhibit nitric oxide and prostaglandin E₂ production and NF- κ B activation in LPS-stimulated macrophage RAW264.7 cells [J]. Planta Med, 2001, 67(5):406.
- [22] 杨镒虹, 张唯力, 梁勇, 等. 雷公藤多苷对大鼠慢性非细菌性前列腺炎 NF- κ B 及 iNOS 表达影响的实验研究[J]. 中国男科学杂志, 2008, 22(9):14.
- [23] Cheng Xiao, Jing Zhou, Yinghui He, et al. Effects of triptolide from *Radix Tripterygium wilfordii* (Leigongteng) on cartilage cytokines and transcription factor NF- κ B; a study on induced arthritis in rats[J]. Chinese Medicine, 2009, 4(1):13.
- [24] 朱红军, 于曙东, 何靖康. 雷公藤内酯醇对兔供肺缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(10):5.
- [25] McLellan A D, Kampgen E. Functions of myeloid and lymphoid dendritic cells [J]. Immunol Lett, 2000, 72:101.
- [26] 朱学军, 刘志红, 刘栋, 等. 雷公藤内酯醇对人树突状细胞体外发育及免疫学功能的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001, 10(3):217.
- [27] 王胜军, 谢芳艺, 季晓辉, 等. 雷公藤多苷和白细胞介素-10 对人树突状细胞表面人类白细胞抗原-DR 和 CD80 表达及白细胞介素-12 p40 转录和分泌的影响[J]. 南京医科大学学报, 2001, 21(1):1.
- [28] 刘冬舟, 褚爱春, 齐晖, 等. 雷公藤内酯醇诱导 T 淋巴细胞凋亡时 Fas/Fas L 的表达[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(8):1295.
- [29] 刘栋, 杨俊伟, 陈朝红, 等. 雷公藤内酯醇诱导人淋巴细胞凋亡时作用与细胞周期的关系[J]. 中国免疫学杂志, 1999, 15(10):455.
- [30] Wang Y, Jia L, Wu C Y. Triptolide inhibits the differentiation of Th17 cells and suppresses collagen-induced arthritis [J]. Scand J Immunol, 2008, 68(4):383.
- [31] 朱彩凤, 包自阳, 朱斌, 等. 雷公藤内酯醇对 IgA 肾病大鼠血清 IgA 异常糖基化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(1):186.
- [32] 曾学军, 张乃峥. 雷藤氯内酯醇对正常人及类风湿关节炎患者周围单个核细胞及滑膜细胞产生免疫球蛋白的影响[J]. 药学报, 1997, 32(3):171.
- [33] Guozhu Chen, Xuhui Zhang, Ming Zhao, et al. Celastrol targets mitochondrial respiratory chain complex I to induce reactive oxygen species-dependent cytotoxicity in tumor cells [J]. BMC Cancer, 2011, 11:170.
- [34] Xiufeng Pang, Zhengfang Yi, Jing Zhang, et al. Celastrol Suppresses angiogenesis-mediated tumor growth through inhibition of AKT/Mammalian target of rapamycin pathway [J]. Cancer Res, 2010, 70(5):1951.
- [35] Zhao-Li Zhou, Zhi-Guo Luo, Bing Yu, et al. Increased accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α with reduced transcriptional activity mediates the antitumor effect of triptolide [J]. Molecular Cancer, 2010, 9:268.
- [36] Ji Xiong, Hu Wang, Guangming Guo, et al. Male germ cell apoptosis and epigenetic histone modification induced by *tripterygium wilfordii* Hook F [J]. PLoS ONE, 2011, 6(6):1.
- [37] 姜姣姣, 郝丽, 王瑞峰. 雷公藤多甙及雌孕激素治疗对大鼠卵巢 Bcl-2 和 Bax 表达的实验研究[J]. 成都医学院学报, 2009, 4(3):177.
- [38] 翟华强, 张冰, 艾明要. 基于复杂系统的中药药性理论研究思考[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(8):522.

[责任编辑 邹晓翠]